

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fibryga

1 g, prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ľudský fibrinogén.

Každá fľaštička Fibrygy obsahuje 1 g ľudského fibrinogénu. Po rekonštitúcii v 50 ml vody na injekcie obsahuje Fibryga 20 mg/ml ľudského fibrinogénu.

Obsah bielkoviny zodpovednej za zrážanie je stanovený na základe monografie Európskeho liekopisu pre ľudský fibrinogén.

Vyrobený z plazmy ľudských darcov.

Pomocné látky so známym účinkom: menej ako 132 mg (5,8 mmol) sodíka v jednej fľaštičke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Prášok je biely alebo svetložltý a hygroskopický, tiež má vzhľad drobivej hmoty.

Rozpúšťadlo je číra a bezfarebná kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba epizód krvácania a profylaxia pred chirurgickým zákrokom u pacientov s vrodenuou hypo- alebo afibrinogéniou so sklonom ku krvácaniu.

Ako doplnková liečba k zvládnutiu nekontrolovaného závažného krvácania u pacientov so získanou hypofibrinogéniou v priebehu chirurgického zákroku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou porúch koagulácie.

Dávkovanie

Dávkovanie a trvanie substitučnej liečby závisí od závažnosti poruchy, miesta a rozsahu krvácania a klinického stavu pacienta.

Na výpočet individuálneho dávkovania je potrebné stanoviť hladinu (funkčného) fibrinogénu a množstvo a frekvencia podávania sa má určiť individuálne pre každého pacienta na základe pravidelného stanovenia plazmatickej hladiny fibrinogénu, nepretržitého sledovania klinického stavu pacienta a iných použitých substitučných terapií.

V prípade rozsiahleho chirurgického zákroku je nevyhnutné dôkladné sledovanie substitučnej liečby pomocou koagulačných testov.

1. Profylaxia u pacientov s vrodenou hypo- alebo afibrinogenémiou a so známym sklonom ku krvácaniu.

Na predchádzanie rozsiahleho krvácania počas chirurgických zákrokov sa odporúča profylaktická liečba na zvýšenie hladín fibrinogénu na 1 g/l a udržanie fibrinogénu na tejto hladine až do dosiahnutia hemostázy a nad 0,5 g/l do úplného zahojenia rany.

V prípade chirurgického zákroku alebo liečby epizódy krvácania sa má dávka vypočítat' nasledovne:

$$\text{dávka (mg/kg telesnej hmotnosti)} = \frac{[\text{cieľová hladina (g/l)} - \text{stanovená hladina (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l na mg/kg telesnej hmotnosti)}}$$

Následné podávanie (dávky a frekvencia podávania injekcií) sa má upraviť na základe klinického stavu pacienta a laboratórnych výsledkov.

Biologický polčas fibrinogénu je 3 - 4 dni. Preto sa pri absencii spotreby opakovaná liečba ľudským fibrinogénom zvyčajne nevyžaduje. Vzhľadom na akumuláciu, ku ktorej dochádza v prípade opakovaného podávania pri profylaktickom použití, sa má dávka a frekvencia podávania určiť na základe terapeutických cieľov lekára u daného pacienta.

Pediatrická populácia

V prípade chirurgického zákroku alebo liečby epizódy krvácania sa má dávka pre dospelých vyššie, zatiaľ čo dávka pre deti vo veku < 12 rokov sa má vypočítat' nasledovne:

$$\text{dávka (mg/kg telesnej hmotnosti)} = \frac{[\text{cieľová hladina (g/l)} - \text{stanovená hladina (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l na mg/kg telesnej hmotnosti)}}$$

Následné podávanie sa má upraviť na základe klinického stavu pacienta a laboratórnych výsledkov.

Starší pacienti

Klinické štúdie s Fibrygou nezahŕňali pacientov vo veku 65 rokov a starších, ktorí by poskytli presvedčivý dôkaz, že títo pacienti reagujú alebo nereagujú inak ako mladší pacienti.

2. Liečba krvácania

Krvácanie u pacientov s vrodenou hypo- alebo afibrinogenémiou

Epizódy krvácania sa majú liečiť podľa vyššie uvedených vzorcov pre dospelých/dospievajúcich, resp. deti s cieľom dosiahnuť odporúčanú cieľovú plazmatickú hladinu fibrinogénu 1 g/l. Táto hladina sa má udržiavať dovtedy, kým sa nedosiahne hemostáza.

Krvácanie u pacientov so získanou deficienciou fibrinogénu

Dospelí

Vo všeobecnosti sa na začiatku podáva 1 – 2 g s následnými infúziami podľa potreby. V prípade závažného krvácania, napr. pri väčšom chirurgickom zákroku, môžu byť potrebné väčšie množstvá (4 – 8 g) fibrinogénu.

Pediatrická populácia

Dávku je potrebné určiť podľa telesnej hmotnosti a klinickej potreby, zvyčajne je to však 20 – 30 mg/kg.

Spôsob podávania

Intravenózna infúzia alebo injekcia.

Fibryga sa má podať pomaly intravenózne pri odporúčanej maximálnej rýchlosti 5 ml za minútu u pacientov s kongenitálnou hypo- alebo afibrinogémiou a pri odporúčanej maximálnej rýchlosti 10 ml za minútu u pacientov so získanou deficienciou fibrinogénu.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Tromboembólia

Ak sa pacienti s buď vrodenou, alebo získanou deficienciou liečia ľudským fibrinogénom, najmä vysokou dávkou alebo opakovaným podávaním dávok, existuje riziko trombózy. Pacienti, ktorým sa podáva ľudský fibrinogén sa majú pozorne sledovať pre prejavy alebo príznaky trombózy.

U pacientov s koronárnym srdcovým ochorením alebo infarktomyokardu v anamnéze, u pacientov s ochorením pečene, u pacientov pred operáciou alebo po operácii, u novorodencov alebo u pacientov s rizikom tromboembolických udalostí alebo diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou sa má zvážiť možný prínos liečby ľudským plazmatickým fibrinogénom oproti riziku tromboembolických komplikácií. Je potrebné postupovať s opatrnosťou a pacienta dôkladne sledovať.

Získaná hypofibrinogémia je spojená s nízkymi plazmatickými koncentraciami všetkých koagulačných faktorov (nielen fibrinogénu) a inhibítorov, a preto sa má zvážiť liečba liekmi vyrobených z krvi, ktoré obsahujú koagulačné faktory. Je nevyhnutné dôkladne monitorovať koagulačný systém.

Alergické reakcie alebo reakcie anafylaktického typu

Ak sa objavia alergické reakcie alebo reakcie anafylaktického typu, podávanie injekcie/infúzie sa má okamžite ukončiť. V prípade výskytu anafylaktického šoku sa má použiť štandardná lekárska liečba šoku.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 132 mg sodíka v jeden fľaštičke, čo zodpovedá 6,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Ochrana pred vírusmi

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám vzniknutým pri používaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, vyšetrenie špecifických markerov infekcií z jednotlivých odberov a zmiešanej plazmy a zavedenie účinných výrobných opatrení na

inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu sa pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nedá úplne vylúčiť možnosť prenosu pôvodcov infekcie. Toto sa tiež vzťahuje na neznáme alebo objavujúce sa vírusy a iné patogény.

Vykonané opatrenia sa považujú za účinné proti opuzdreným vírusom, ako je napr. HIV, HBV a HCV a proti neopuzdrenému vírusu HAV. Vykonané opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť proti neopuzdreným vírusom ako napr. parvovírus B19. Infekcia parvovírusom B19 môže byť závažná u tehotných žien (infekcia nenarodeného dieťaťa) a u jedincov s imunodeficienciou alebo zvýšenou erytropoézou (napr. hemolytická anémia).

U pacientov sa má pri pravidelnom/opakovanom podávaní liekov pripravených z ľudskej plazmy zväžiť príslušné očkovanie (proti hepatitíde A a B).

Imunogenicitá

V prípade substitučnej liečby koagulačnými faktormi pri iných vrodených deficienciách sa pozorovali reakcie protilátok, ale pre koncentrát fibrinogénu v súčasnosti neexistujú žiadne údaje.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú známe žiadne interakcie liekov obsahujúcich ľudský fibrinogén s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť používania Fibrygy počas gravidity u ľudí sa v kontrolovaných klinických skúšaní nestanovila. Klinická skúsenosť s liekmi obsahujúcimi fibrinogén pri liečbe pôrodných komplikácií naznačuje, že sa neočakávajú žiadne škodlivé účinky na priebeh gravidity alebo na zdravotný stav plodu alebo novorodenca. S Fibrygou sa nevykonali žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách (pozri časť 5.3). Keďže je liečivo ľudského pôvodu, katabolizuje sa rovnakým spôsobom ako bielkovina vlastná telu pacienta. Pri týchto fyziologických zložkách ľudskej krvi sa neočakáva, že vyvolajú nežiaduce účinky na reprodukciu alebo na plod.

Prínos Fibrygy počas gravidity sa musí hodnotiť s prihliadnutím na fakt, že klinické skúsenosti s koncentrátmi fibrinogénu sú k dispozícii, ale chýbajú údaje z kontrolovaných klinických skúšok.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Fibryga vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na vlastnosti liečiva sa však žiadne účinky u dojčených novorodencoch/dojčiat neočakávajú.

Preto sa musí pri rozhodovaní, či bude liečba Fibrygou v období dojčenia indikovaná, vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa aj prínos liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fibryga nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa frekvencie nežiaducich reakcií z klinických skúšaní s týmto liekom.

V klinických štúdiách sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie: pyrexia, liekový výsev, flebitída a trombóza.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené u Fibrygy a iných liekoch obsahujúcich koncentráty fibrinogénu:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu*
Poruchy imunitného systému:	Alergické reakcie alebo reakcie anafylaktického typu Kožné reakcie	Neznáme
Poruchy ciev:	Tromboembolické príhody (vrátane infarktu myokardu a pľúcnej embólie) (pozri časť 4.4) Tromboflebitída	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Zvýšenie telesnej teploty (pyrexia)	Neznáme

* Frekvencia výskytu je neznáma, pretože ju nebolo možné vypočítať z dostupných údajov. Počas klinických štúdií sa vyskytla iba mierna pyrexia a kožná reakcia. Alergické reakcie alebo reakcie anafylaktického typu, tromboembolické príhody (vrátane infarktu myokardu a pľúcnej embólie) a tromboflebitída patria medzi účinky tejto skupiny liekov.

Informácie týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s prenosnými látkami, pozri v časti 4.4.

Pediatrická populácia

Dvadsaťšesť pacientov vo veku 1 až < 18 rokov bolo zahrnutých do analýzy bezpečnosti pri vrodenej deficiencii fibrinogénu, z toho 12 dospelých vo veku od 12 do < 18 rokov, 8 detí vo veku od 6 do < 12 rokov a 6 detí vo veku od 1 do < 6 rokov.

Profil celkovej bezpečnosti sa medzi dospelými, dospelými a deťmi nelíši.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lieku Fibryga u pediatrických pacientov so získanou deficienciou fibrinogénu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Aby sa predišlo predávkovaniu, je počas liečby nutné pravidelné sledovanie plazmatickej hladiny fibrinogénu (pozri časť 4.2).

V prípade predávkovania je riziko vzniku tromboembolických komplikácií zvýšené.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká (hemostatiká), fibrinogén, ATC kód: B02BB01

Ľudský fibrinogén (koagulačný faktor I) sa v prítomnosti trombínu, aktivovaného koagulačného faktora XIII (F XIIIa) a iónov vápnika premieňa na stabilnú a elastickú priestorovú fibrínovú

hemostatickú zrazeninu.

Podávaním ľudského fibrinogénu dochádza k zvýšeniu plazmatickej hladiny fibrinogénu a môže sa ním dočasne upraviť porucha koagulácie u pacientov s deficienciou fibrinogénu.

Otvorená, prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná, prekřížená štúdia 2. fázy s dvoma skupinami skúmajúca farmakokinetiku jednorazovej dávky u 22 pacientov s vrodenou deficienciou fibrinogénu (afibrinogenémiou) (pozri časť 5.2) tiež vyhodnocovali maximálnu pevnosť zrazeniny (maximum clot firmness, MCF) ako náhradný marker pre hemostatickú účinnosť (FORMA-01). MCF sa stanovovala tromboelastometrickým vyšetrením (ROTEM). U každého pacienta sa MCF stanovila pred podaním (východisková hodnota) a jednu hodinu po podaní jednorazovej dávky Fibrygy. Hodnoty MCF boli významne vyššie po podaní Fibrygy ako východisková hodnota (pozri tabuľku nižšie).

Tabuľka 1: Maximálna pevnosť zrazeniny MCF [mm] (populácia ITT) n = 22

Časový bod	Priemer ± SD	Medián [rozmedzie]
Pred podaním infúzie	0 ± 0	0 (0 - 0)
1 hodina po podaní infúzie	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0 - 16,0)
Priemerná zmena (primárna analýza)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0 - 16,0)

MCF = maximum clot firmness, maximálna pevnosť zrazeniny;

ITT = intention to treat, populácia so zámerom liečiť.

SD = standard deviation, štandardná odchýlka

*p < 0,0001 (95 % interval spoľahlivosti 8,37; 10,99)

Prospektívna, otvorená, nekontrolovaná multicentrická štúdia 3. fázy (FORMA-02) sa vykonala u 25 pacientov s vrodenou deficienciou fibrinogénu (afibrinogenémiou a hypofibrinogenémiou) vo veku v rozmedzí od 12 do 54 rokov (6 dospievajúcich, 19 dospelých). Táto štúdia zahŕňala liečbu 89 epizód krvácania a 12 chirurgických zákrokov. Nedošlo k žiadnej významnej zmene od východiskovej hodnoty MCF na základe merania pomocou ROTEM a v plazmatických hladinách fibrinogénu. Medián dávky Fibrygy v rámci jednej infúzie pri liečbe epizód krvácania bol 57,5 mg/kg a medián celkovej dávky bol 59,4 mg/kg. Medián celkovej dávky Fibrygy v rámci jedného chirurgického zákroku bol 85,8 mg/kg. Celková hemostatická účinnosť bola pri 98,9 % liečených epizódach krvácania a pri 100 % chirurgických zákrokoch vyhodnotená nezávislou hodnotiacou komisiou s využitím objektívneho skórovacieho systému ako úspešná (účinnosť hodnotená ako dobrá alebo výborná).

Ďalšia prospektívna, otvorená, nekontrolovaná multicentrická štúdia 3. fázy (FORMA-04) sa vykonala u 14 detí s vrodenou deficienciou fibrinogénu (afibrinogenémiou a hypofibrinogenémiou) vo veku v rozmedzí od 1 do 10 rokov (6 detí vo veku < 6 rokov a 8 detí vo veku od 6 do < 12 rokov). Táto štúdia zahŕňala liečbu 10 epizód krvácania a 3 chirurgické zákroky, ako aj farmakokinetiku jednorazovej dávky. Došlo k významnej zmene od východiskovej hodnoty MCF na základe merania pomocou ROTEM a v plazmatických hladinách fibrinogénu. Medián dávky Fibrygy v rámci jednej infúzie pri liečbe epizód krvácania bol 70,2 mg/kg a medián celkovej dávky bol 73,9 mg/kg. Medián celkovej dávky Fibrygy v rámci jedného chirurgického zákroku bol 108 mg/kg. Celková hemostatická účinnosť bola pri 100 % liečených epizódach krvácania a chirurgických zákrokoch vyhodnotená nezávislou hodnotiacou komisiou s využitím objektívneho hodnotiaceho systému ako úspešná (účinnosť hodnotená ako dobrá alebo vynikajúca).

V prospektívnej, randomizovanej, kontrolovanej štúdiu FORMA-05 sa skúmala hemostatická účinnosť a bezpečnosť lieku Fibryga porovnaním s kryoprecipitátom ako zdrojom suplementácie fibrinogénu u pacientov, u ktorých sa počas cytoreduktívneho chirurgického zákroku z dôvodu rozsiahleho abdominálneho malígneho pseudomyxómu peritonei vyvinula získaná deficiencia fibrinogénu. Štúdia zahŕňala 43 dospelých pacientov v analytickom súbore podľa protokolu (PP), 21 pacientov liečených

liekom Fibryga a 22 pacientov liečených kryoprecipitátom. Suplementácia fibrinogénom počas chirurgického zákroku sa vykonávala preventívnym spôsobom (t.j. po 60 – 90 minútach priebehu chirurgického zákroku, keď sa pozorovala nadmerná strata krvi, ale skôr, ako došlo k strate 2 litrov krvi) pomocou dávok 4 g lieku Fibryga alebo 2 dávok 5 jednotiek kryoprecipitátu, opakovanie podľa potreby. Počas 7,8 ± 1,7 h chirurgického zákroku sa použilo 6,5 ± 3 g lieku Fibryga (89 ± 39 mg/kg telesnej hmotnosti) a 4,1 ± 2,2 dávky 5 jednotiek kryoprecipitátu, v uvedenom poradí. Medián 1 jednotky a 0,5 jednotiek koncentrátu červených krviniek (RBC) bol podávaný počas chirurgického zákroku pacientom liečeným liekom Fibryga a kryoprecipitátom, v uvedenom poradí, s mediánom 0 jednotiek RBC počas prvých 24 hodín po chirurgickom zákroku v oboch skupinách (pozri tabuľku nižšie). Počas štúdie nedošlo k transfúzii žiadnej čerstvej zmrazenej plazmy ani koncentrátu krvných doštičiek. Nezávislá rozhodovacia komisia použitím systému objektívneho skórovania vyhodnotila hemostatickú liečbu založenú na suplementácii fibrinogénom ako úspešnú v prípade 100 % chirurgických zákrokov v oboch skupinách.

Tabuľka 2: Transfúzia RBC* [jednotky] počas chirurgického zákroku a počas prvých 24 hodín po chirurgickom zákroku (populácia PP)

Časový rámeček	Skupina s liekom Fibryga (n = 21) Medián (rozmedzie)	Skupina s kryoprecipitátom (n = 22) Medián (rozmedzie)
Počas chirurgického zákroku	1 (0 – 4)	0,5 (0 – 5)
Prvých 24 hodín po chirurgickom zákroku	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)

RBC = koncentráty červených krviniek; PP = podľa protokolu.

*nedošlo k žiadnej transfúzii iných alogénnych liekov z krvi, napríklad čerstvej zmrazenej plazmy alebo koncentrátov krvných doštičiek

Pediatrická populácia

Pri vrodenej deficiencii fibrinogénu sa Fibryga podávala v dvoch klinických štúdiách (FORMA-02 a FORMA-04) u 20 pacientov vo veku od 1 do < 18 rokov, z toho 6 dospelých vo veku od 12 do < 18 rokov, 8 detí vo veku od 6 do < 12 rokov a 6 detí vo veku od 1 do < 6 rokov. Hemostatická účinnosť bola pri všetkých liečených epizódach krvácania (10 epizód krvácania u dospelých, 5 u detí vo veku od 6 do < 12 rokov a 5 u detí vo veku od 1 do < 6 rokov) vyhodnotená nezávislou hodnotiacou komisiou ako úspešná a profylaxia bola pri 4 chirurgických zákrokoch vykonaných u týchto pacientov (1 u dospelých a 3 u detí vo veku od 1 do < 6 rokov) takisto vyhodnotená ako úspešná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ľudský fibrinogén je prirodzenou zložkou ľudskej plazmy a účinkuje ako endogénny fibrinogén. Biologický polčas fibrinogénu v plazme je 3 - 4 dni. Fibryga sa podáva intravenózne a je okamžite dostupná v plazmatickej koncentrácii zodpovedajúcej podanej dávke.

Otvorená, prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná, prekřížená štúdia fázy 2 s dvomi skupinami u 22 pacientov s vrodeneou deficienciou fibrinogénu (afibrinogéniou) vo veku v rozmedzí od 12 do 53 rokov (6 dospelých, 16 dospelých) porovnávala farmakokinetické vlastnosti jednorazovej dávky Fibrygy s dávkami iných komerčne dostupných fibrinogénových koncentrátov u tých istých pacientov (FORMA-01). Každý pacient dostal jednu intravenóznú dávku 70 mg/kg Fibrygy a porovnávacieho lieku. Na stanovenie aktivity fibrinogénu boli odobraté vzorky krvi na začiatku a až do 14 dní po podaní infúzie. Farmakokinetické parametre Fibrygy v analýze definovanej podľa protokolu (PP – per protocol) (n = 21) sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Tabuľka 3: Farmakokinetické parametre (n = 21) pre aktivitu fibrinogénu (populácia PP*)

Parameter	Priemer ± SD	Rozmedzie
-----------	--------------	-----------

Polčas eliminácie [h]	75,9 ± 23,8	40,0 – 157,0
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0 – 216,0
AUC _{norm} pre dávku 70 mg/kg [mg*h/ml]	113,7 ± 31,5	59,7 – 175,5
Klírens [ml/h/kg]	0,67 ± 0,2	0,4 – 1,2
Priemerný čas zotrvania [h]	106,3 ± 30,9	58,7 – 205,5
Distribučný objem v rovnovážnom stave [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9 – 149,1

*Jeden pacient bol vylúčený z populácie PP pretože dostal < 90 % plánovanej dávky Fibrygy a porovnávacieho lieku

C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia; AUC_{norm} = plocha pod krivkou normalizovaná na podanú dávku; SD = štandardná odchýlka

Prírastok „recovery *in vivo*“ (IVR) bol stanovený z hladín získaných až do 4 hodín po podaní infúzie. Mediánom prírastku IVR bolo zvýšenie o 1,8 mg/dl (rozmedzie, 1,08– 2,62 mg/dl) na mg/kg. Medián IVR naznačuje, že dávka 70 mg/kg bude zvyšovať plazmatickú koncentráciu fibrinogénu u pacienta o približne 125 mg/dl.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Medzi účastníkmi štúdie mužského a ženského pohlavia sa nepozoroval žiadny štatisticky významný rozdiel v aktivite fibrinogénu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov boli získané v štúdiu FORMA-02. V analýze PP sa pozoroval malý rozdiel v polčase eliminácie u dospievajúcich (n = 5) s hodnotou 72,8 ± 16,5 hodiny v porovnaní s hodnotou 76,9 ± 26,1 hodiny u dospelých (n = 16).

Klírens bol v týchto dvoch vekových skupinách takmer identický, a to 0,68 ± 0,18 ml/h/kg a 0,66 ± 0,21 ml/h/kg, v uvedenom poradí.

Farmakokinetické vlastnosti Fibrygy sa ďalej skúmali v štúdiu FORMA-04 u 13 detí vo veku menej ako 12 rokov s vrodenu deficienciou fibrinogénu (afibrinogenémiou). Každý pacient dostal jednu intravenóznou dávku 70 mg/kg Fibrygy. Farmakokinetické parametre Fibrygy sú zhrnuté v tabuľke nižšie. Mediánom prírastku IVR bolo zvýšenie o 1,4 mg/dl (rozmedzie 1,3 – 2,1 mg/dl) na mg/kg.

Tabuľka 4: Farmakokinetické parametre (n = 13) aktivity fibrinogénu

Parameter	Priemer ± SD	Rozmedzie
Polčas eliminácie [h]*	63,3 ± 12,0	45,6 – 91,6
C _{max} [mg/dl]	107,2 ± 16,8	93,0 – 154,0
AUC _{norm} pre dávku 70 mg/kg [mg*h/ml]*	92,0 ± 20,0	69,7 – 134,2
Klírens [ml/h/kg]*	0,8 ± 0,2	0,5 – 1,0
Priemerný čas zotrvania [h]*	88,0 ± 16,8	63,6 – 126,7
Distribučný objem v rovnovážnom stave [ml/kg]*	67,6 ± 7,1	52,8 – 76,8

* Vypočítané u 10 z 13 pacientov z dôvodu nedostatočného počtu kvantifikovateľných hodnôt u 3 pacientov.

IVR = prírastková obnova *in vivo*; C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia; AUC_{norm} = plocha pod krivkou normalizovaná na podanú dávku; SD = štandardná odchýlka

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bezpečnosť Fibrygy bola preukázaná v niekoľkých predklinických štúdiách farmakologickej bezpečnosti (kardiovaskulárne účinky, trombogénny potenciál) a toxikológie (akútna toxicita, miestna

znášateľnosť). Na základe týchto štúdií predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V teste venóznej stázy (Wesslerov test) sa preukázalo, že Fibryga nespôsobuje vznik trombov pri dávkach až do 400 mg/kg telesnej hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

L-arginínium-chlorid

glycín

chlorid sodný

citrónan sodný, dihydrát

Rozpúšťadlo

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania rekonštituovaného roztoku sa preukázala počas 24 hodín pri izbovej teplote (maximálne 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávaní a podmienky počas používania zodpovedá používateľ. Rekonštituovaný roztok sa nesmie zamraziť alebo uchovávať v chladničke. Čiastočne použité fľaštičky sa majú zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke. Fľaštičku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé balenie obsahuje:

- 1 g ľudského fibrinogénu v 100 ml bezfarebnej fľaštičke zo skla typu II, podľa Ph. Eur., uzatvorené infúznou zátkou (brómbutylová guma) a hliníkovým vyklápacím viečkom
- 50 ml rozpúšťadla (voda na injekcie) v 50 ml bezfarebnej injekčnej liekovke zo skla typu II, Ph. Eur., uzatvorenej infúznou zátkou (halobutylová guma) a hliníkovým vyklápacím viečkom
- 1 pomôcku na prenášanie Nextaro

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné pokyny

- Rekonštituovaný roztok je takmer bezfarebný a mierne opaleskujúci. Roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice, sa nemajú používať.
- Fibryga je len na jednorazové použitie. Žiadnu zo súčastí nepoužívajte opakovane.

- Z dôvodu mikrobiologickej bezpečnosti sa má roztok podať okamžite po rekonštitúcii. Chemická a fyzikálna stabilita počas používania rekonštituovaného roztoku sa preukázala počas 24 hodín pri izbovej teplote (max. 25 °C). Po rekonštitúcii roztok Fibrygy neuchovávajte v chladničke ani v mrazničke.

Rekonštitúcia

1. Zabezpečte, aby fľaštička s práškom (Fibryga) a injekčná liekovka s rozpúšťadlom mali izbovú teplotu. Táto teplota sa má počas rekonštitúcie udržiavať. Ak sa na zohrievanie používa vodný kúpeľ, treba dbať na to, aby sa voda nedostala do kontaktu s gumovými zátkami alebo vyklápacími viečkami obalov. Teplota vodného kúpeľa nemá presiahnuť +37 °C.
2. Odstráňte vyklápacie viečka z fľaštičky s práškom (Fibryga) a injekčnej liekovky s rozpúšťadlom, aby sa odkryla stredná časť infúznej zátky. Gumené zátky očistite tampónom namočeným v alkohole a nechajte gumené zátky vyschnúť.
3. Otvorte obal pomôcky na prenášanie (Nextaro) stiahnutím viečka (obr. 1). Na zachovanie sterility nevyberajte pomôcku na prenášanie z priehľadného blistrového obalu. Nedotýkajte sa hrotu.



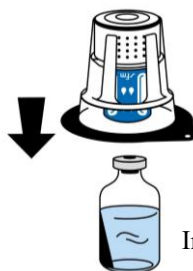
Pomôcka na prenášanie

Obr. 1

4. Položte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na rovný, čistý povrch a pevne ju držte. Bez toho, aby ste odstránili blistrový obal, položte modrú časť pomôcky na prenášanie na vrch injekčnej liekovky s rozpúšťadlom. Zatlačte rovno a pevne nadol, kým nezapadne na miesto (obr. 2). Pri nasadzovaní ňou nekrúťte.

Poznámka:

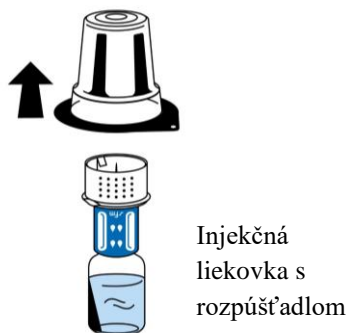
Pomôcka na prenášanie sa musí najprv nasadiť na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a potom na fľaštičku s lyofilizovaným práškom. V opačnom prípade dôjde k strate vákua a prenos rozpúšťadla sa neuskutoční.



Injekčná liekovka s rozpúšťadlom

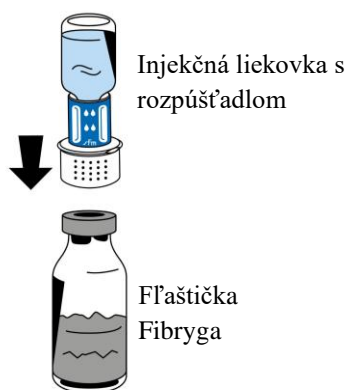
Obr. 2

5. Držte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a zároveň opatrne odstráňte blistrový obal z pomôcky na prenášanie (Nextaro) ťahaním zvislo nahor. Zabezpečte, aby pomôcka na prenášanie zostala pevne nasadená na injekčnej liekovke s rozpúšťadlom (obr. 3).



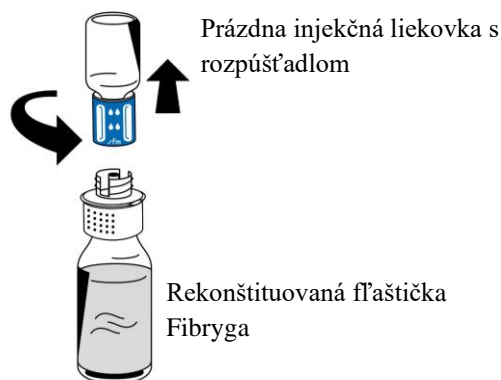
Obr. 3

6. Fľaštičku s práškom (Fibryga) položte na rovný, čistý povrch a pevne ju držte. Vezmite injekčnú liekovku s rozpúšťadlom s nasadenou pomôckou na prenášanie a otočte ju hore dnom. Bielu časť konektora pomôcky na prenášanie umiestnite na vrch fľaštičky s práškom (Fibryga) a pevne zatlačte, kým nezapadne na miesto (obr. 4). Pri nasadzovaní ňou nekrúťte. Rozpúšťadlo automaticky pretečie do fľaštičky s práškom (Fibryga).



Obr. 4

7. Pri stále nasadenej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom jemne otáčajte fľaštičkou Fibryga, až kým sa prášok úplne nerozpustí. Aby ste zabránili tvorbe peny, fľaštičkou netrepte. Prášok by sa mal úplne rozpustiť približne do 5 minút. Rozpúšťanie prášku by nemalo trvať dlhšie ako 20 minút. Ak sa prášok nerozpustí do 20 minút, liek sa má zlikvidovať.
8. V zriedkavých prípadoch, keď počas prenosu vody na injekcie spozorujete, že nerekonštituovaný prášok ostal na povrchu alebo sa čas rekonštitúcie neočakávane predĺži, možno proces rozpúšťania urýchliť dôkladnejším horizontálnym pretrepávaním injekčnej liekovky.
9. Po dokončení rekonštitúcie odskrutkujte pomôcku na prenášanie (modrá časť) proti smeru hodinových ručičiek na dve časti (obr. 5). Nedotýkajte sa konektora Luer lock umiestneného na bielej časti pomôcky na prenášanie.

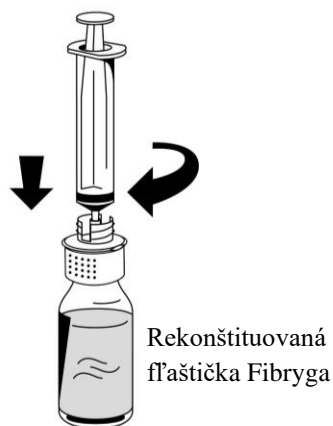


Obr. 5

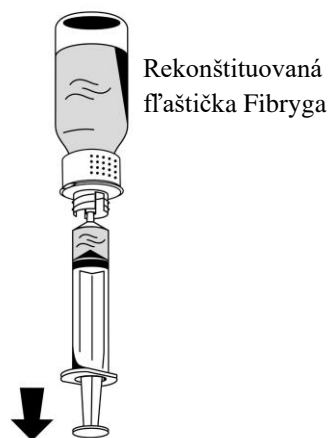
10. Zlikvidujte prázdnu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom spolu s modrou časťou pomôcky na prenášanie.

Podanie

1. Opatrne pripojte injekčnú striekačku ku konektoru Luer lock umiestneného na bielej časti pomôcky na prenášanie (obr. 6).
2. Otočte fľaštičku Fibryga hore dnom a natiahnite roztok do injekčnej striekačky (obr. 7).

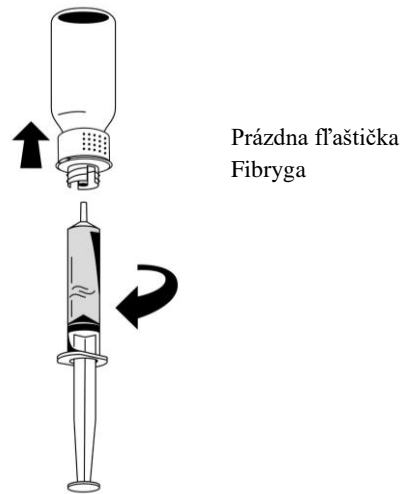


Obr. 6



Obr. 7

3. Po prenesení roztoku pevne držte telo injekčnej striekačky (pričom piest striekačky musí smerovať nadol) a vyberte injekčnú striekačku z pomôcky na prenášanie (obr. 8).



Obr. 8

4. Bielu časť pomôcky na prenášanie zlikvidujte spolu s prázdnu fľaštičkou Fibryga.

Na intravenózne podávanie rekonštituovaného roztoku pri izbovej teplote sa odporúča štandardná infúzna súprava.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

75/0260/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. januára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024